

NOUVEAUX DEVELOPPEMENTS DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

William Pitchot, Gabrielle Scantamburlo, Eric Constant, Michel Floris, Steven Huysse

DESPITE THE AVAILABILITY OF SEVERAL ANTIDÉPRESSANTS, THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION IS FAR FROM BEING SATISFACTORY. WITH CONVENTIONNEL ANTIDÉPRESSANTS, MORE THAN 30 TO 45 % OF THE PATIENT WILL NOT RESPOND TO THE TREATMENT OR WILL PRESENT ONLY PARTIAL REMISSION. IN THE PROSPECT OF A BETTER TREATMENT OF DEPRESSION, RESEARCH TENDS TO DEVELOP ORIGINAL MOLECULES, MORE EFFECTIVE, WITH A FASTER ONSET OF ACTION AND A BETTER TOLERABILITY. THE NEW TARGETS OF ANTI-DEPRESSIVE PHARMACOTHERAPY ARE BEYOND THE MEMBRANE RECEPTOR. THE FUTURE IN THE TREATMENT OF DEPRESSION REQUIRES A BETTER UNDERSTANDING OF CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION AND THE BIOCHEMICAL MECHANISMS EXPLAINING THE ANTIDEPRESSIVE EFFECT. PHARMACOLOGICAL AGENTS ACTING ON HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL AXIS, ON NEUROKININ RECEPTORS, ON GLUTAMATERGIC SYSTEM, ON NEUROTROPHIC MECHANISMS, OR ON DIFFERENT PEPTIDERGIC SYSTEMS ARE POTENTIALLY INTERESTING IN THE TREATMENT OF DEPRESSION. SOMATIC TECHNIQUES HAVE BEEN RECENTLY DEVELOPED AND APPEAR PROMISING PARTICULARLY FOR RESISTANT CASES.

Key-words : Major depression – Remission – HPA axis – Neurokinins – Glutamatergic system – BDNF – Agomelatine – Transcranial magnetic stimulation – Vagus nerve stimulation – Dep brain stimulation.

INTRODUCTION

Les médicaments antidépresseurs constituent toujours la base principale du traitement de la dépression majeure d'intensité modérée à sévère. Depuis l'introduction de l'imipramine en 1957, de nombreux progrès ont été réalisés dans le développement de nouvelles molécules généralement mieux tolérées et moins toxiques que les anciennes. Pourtant, malgré la disponibilité sur le marché de nombreux antidépresseurs, la prise en charge du sujet déprimé est loin d'être pleinement satisfaisante. Les antidépresseurs de nouvelle génération n'ont jamais fait preuve d'une efficacité supérieure aux tricycliques ou aux inhibiteurs de la monoamine oxydase. Le délai de l'action antidépresseive reste trop important, et les effets secondaires sont toujours très significatifs.

Ce constat pourrait s'expliquer par la persistance pendant plus de 40 ans de l'hypothèse monoaminergique pour comprendre le mécanisme d'action des antidépresseurs. En effet, la plupart des produits cliniquement actifs ont en général tendance à augmenter la disponibilité en sérotonine ou en noradrénaline, et dans une moindre mesure en dopamine. Pendant de nombreuses années, ce modèle a également servi de base quasi unique pour la mise au point de nouvelles médications antidépresseives. Aujourd'hui, la recherche s'atèle à développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépresseive sont situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passe par l'étude plus approfondie des

mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépresseive. Plusieurs cibles thérapeutiques se situent au niveau du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) dont l'hyperactivité est classiquement associée au développement de la dépression chez les sujets vulnérables. Cet axe endocrinien impliqué dans la réponse au stress reste une des pistes principales dans le développement de nouvelles molécules (Rakofsky *et al.*, sous presse). Des agents pharmacologiques agissant sur les récepteurs aux neurokinines, sur le système glutamatergique, sur les mécanismes neurotrophiques ou sur différents systèmes peptidergiques sont également potentiellement d'application dans le traitement de la dépression. Parallèlement, des techniques somatiques comme la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation du nerf vague ou la stimulation cérébrale profonde ont fait leur apparition et semblent prometteuses notamment pour les cas particulièrement résistants de dépression.

AXE CORTICOTROPE ET DEPRESSION

Charles Nemeroff postule qu'une façon de voir la dépression est de considérer une réponse au stress mal réglée. La dépression est envisagée comme une interaction complexe entre vulnérabilité génétique, influences environnementales et altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les produits finaux

de l'axe du stress, les glucocorticoïdes, exercent un rôle important dans l'état dépressif en influençant plusieurs systèmes de neurotransmetteurs dont la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. La biologie du stress fait également intervenir le système nerveux sympathique, les noyaux gris du lobe temporal, amygdale et hippocampe et le système immunitaire.

Les patients en dépression majeure présentent des perturbations de l'axe corticotrope semblables à celles observées chez des animaux soumis à un stress chronique. Elles se caractérisent par une hyperactivité de l'axe HPA et un système de rétroaction négative des glucocorticoïdes déficient, entraînant une libération importante de corticotropin-releasing hormone (CRH). On observe également une modification du rythme nyctéméral du cortisol associée à une hypercortisolurie, une hyperplasie des surrénales et de l'hypophyse et une diminution de volume de l'hippocampe.

De la perception du danger à la sécrétion d'hormones préparant l'organisme à y faire face, la réponse met successivement en jeu : le système limbique, l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales qui sécrètent les glucocorticoïdes. La CRH joue un rôle central dans la régulation du stress. La sécrétion de CRH par les neurones parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus stimule la production d'ACTH (hormone corticotrope) par l'hypophyse antérieure. L'ACTH agit alors sur les corticosurrénales qui, en réponse, produisent le cortisol. Deux types de récepteurs aux corticoïdes sont impliqués dans la rétroaction négative sur la libération de CRH et d'ACTH : les récepteurs de type I (anciennement dénommés minéralocorticoïdes, MR), principalement localisés dans le système limbique et les récepteurs de type II (anciennement dénommés glucocorticoïdes, GR), largement distribués dans le système nerveux central. On décrit également deux types de récepteurs à la CRH dans cette boucle de régulation : les récepteurs CRH1 et CRH2. Les hormones neurohypophysaires, arginine-vasopressine (AVP) et ocytocine (OT) interviennent également dans le contrôle de l'axe du stress. Alors que l'AVP agit en conjonction avec la CRH pour stimuler la sécrétion d'ACTH, l'OT est capable de réduire les niveaux de base de glucocorticoïdes et diminuer la réactivité de l'axe HPA (Legros, 2001). L'OT est aussi appelée l'hormone anti-stress. Dinan et Scott (2005) envisagent aussi la dépression majeure comme un trouble du système du stress. Dans des situations de stress chronique, le dynamisme constant de l'HPA pourrait dépendre de l'activité effrénée de l'AVP, qui prendrait le relais du CRH. Un stress chronique serait associé à une insensibilisation (downregulation) du récepteur à la CRH. Inversement, le récepteur à l'AVP (R-V1b) est régulé à la hausse (upregulation) (Scantamburlo et al., 2007, 2008).

Les neurones contenant de la CRH sont régulés par l'amygdale et l'hippocampe. L'anxiété lors du stress peut provenir d'un hyperfonctionnement amygdalien ou d'un hypofonctionnement hippocampique. L'amygdale joue un rôle crucial dans la perception de peur et d'anxiété et la production de noradrénaline qui stimule les neurones paraventriculaires de

l'hypothalamus. On a montré une altération du couplage fonctionnel entre amygdale et cortex cingulaire antérieur chez les individus porteurs de l'allèle court du transporteur de la sérotonine (5-HTT) (Pezawas et al., 2005). Cette altération entraînerait une hyperactivité amygdalienne, qui pourrait expliquer la vulnérabilité de ces sujets face aux événements « stressants » de la vie et l'augmentation du risque de survenue d'épisodes dépressifs (Surguladze et al., 2008; Armbruster et al., 2009). Si l'amygdale stimule l'axe corticotrope, l'hippocampe, qui possède des récepteurs aux glucocorticoïdes (type I et II), exerce un rétrocontrôle négatif sur cet axe dès que le taux de cortisol devient excessif. D'autres part, les neurones hippocampiques peuvent subir un processus dégénératif sous l'effet de concentrations locales excessives de glucocorticoïdes. La perte neuronale touche principalement les neurones pyramidaux des aires CA3 et CA1. Un stress chronique réduit l'expression du BDNF dans l'hippocampe. Il pourrait aussi contribuer à l'atrophie ou à la mort des neurones pyramidaux de la région CA3. Cet effet serait responsable de la réduction de la fonction et du volume hippocampique observée chez les patients déprimés. Il pourrait également expliquer la vulnérabilité sélective de certains sujets dans la pathologie dépressive. On a récemment mis en évidence un polymorphisme Val66-Met du BDNF qui serait corrélé à la réactivité de l'HPA en réponse à un stress psychosocial, de manière dimorphique selon le sexe (Shalev et al., 2009). L'hypothèse selon laquelle les glucocorticoïdes auraient des effets modulateurs, et non exclusivement négatifs, sur la mémoire humaine a par ailleurs été proposée (Lupien et al., 2007). D'autres études ont aussi rapporté une diminution du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe et le cortex préfrontal chez des victimes du suicide. Bien qu'il soit difficile de savoir si ces changements structuraux sont d'origine génétique ou le résultat d'une activation chronique de l'axe HPA, ils demeurent cohérents avec l'hyperactivité de cet axe dont le frein naturel se trouve ainsi diminué.

Dans le modèle auto-immun de la dépression développé par Maes, l'hyperactivité de l'axe corticotrope serait secondaire à une activation auto-immune. La dépression serait liée à un syndrome inflammatoire périphérique où les cytokines pro-inflammatoires telles, IL-6 et l'INF- α constitueraient le pivot (Maes et al., 2009). Elles seraient à l'origine de l'hypersecretion de CRH et d'une réduction de tryptophane libre plasmatique, précurseur de la sérotonine dans le cerveau. On a récemment montré que des niveaux élevés de cortisol influencent le rôle critique de l'IL-1 β dans la dépression induite par le stress chronique et suppriment la neurogenèse chez la souris (Goshen et al., 2009).

Il est maintenant aussi démontré chez l'animal, et plus récemment chez l'homme, que des expériences de stress précoces peuvent entraîner des altérations définitives au niveau de la mise en place et de la stabilisation des systèmes régulateurs de la réponse de l'organisme au stress, en particulier au niveau du système CRH/axe corticotrope (Heim et al., 2008).

NOUVEAUX TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

AGENTS MODULANT L'ACTIVITÉ DE L'AXE HPA

L'augmentation des concentrations de cortisol observée chez de nombreux patients déprimés peut être contrôlée par l'administration d'inhibiteurs de la synthèse de stéroïdes comme le kétoconazole, le métyrapone ou l'aminogluthémide. Ces produits ont été utilisés dans le traitement de la dépression dans des études en double-aveugle, contrôlées versus placebo, mais avec des résultats plutôt décevants. En fait, cette stratégie pourrait se révéler efficace uniquement chez les patients avec une hypercortisolémie clairement démontrée. Plus récemment, le mifépristone, un antagoniste des récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes a été testé en phase III dans la dépression majeure psychotique avec des données assez encourageantes, mais qui demandent à être confirmées (Gallagher *et al.*, 2008).

Le rôle important joué par le CRF dans la stimulation de l'axe HPA mais aussi comme neurotransmetteur dans différentes régions du cerveau comme le noyau central de l'amygdale a généré beaucoup d'enthousiasme autour notamment de différents antagonistes potentiellement doués de propriétés antidépresseurs. Par exemple, dans un modèle animal, le DMP904, un antagoniste des récepteurs CRF1, a montré un effet anxiolytique via un blocage de l'augmentation des concentrations plasmatiques de corticostérone (Lelas *et al.*, 2004). Un autre antagoniste CRF1, le CP-154,526, a été évalué dans des études précliniques qui ont mis en évidence un effet anxiolytique et antidépresseur (Mansbach *et al.*, 1997; Arborelius *et al.*, 2000). Chez l'homme, des agents prometteurs comme le ORG34517 ont montré une efficacité antidépressive dans une étude en double-aveugle (Hoyberg *et al.*, 2002). D'autres antagonistes ont été testés chez l'homme, mais globalement les résultats ont été peu convaincants. En outre, des problèmes pharmacocinétiques et d'hépatotoxicité ont entraîné l'arrêt de plusieurs programmes de développement. Les antagonistes des récepteurs CRF2 pourraient être plus intéressants. Ils modulent les réponses au stress et jouent un rôle dans le contrôle de comportements complexes (Berton et Nestler, 2006). Les antagonistes CRF2 sont aussi moins à même d'induire des effets secondaires comparés aux antagonistes CRF1.

Par leurs effets antagonistes sur l'axe HPA, la vasopressine et l'oxytocine sont également des cibles thérapeutiques potentielles dans les troubles de l'humeur (revue dans Scantamburlo *et al.*, 2007). L'injection de d(CH₂)⁵Tyr(Me)AVP, un peptide antagoniste des récepteurs V1a, au niveau du septum ou de l'amygdale du rat a montré un effet antidépresseur lors du test de nage forcée. L'antagonisme des récepteurs V3 pourrait également exercer un effet antidépresseur en bloquant la libération de l'ACTH en réponse à une situation de stress ou sous l'effet du CRF. Récemment, les propriétés anxiolytiques et antidépresseurs d'un antagoniste des récepteurs V1b, le SSR149415, ont été mises en évidence dans plusieurs modèles animaux d'anxiété et de dépression. L'effet antidépresseur serait en relation avec

une action sur les récepteurs V1b situés au niveau du septum latéral et l'effet anxiolytique avec un antagonisme des récepteurs V1b du noyau baso-latéral de l'amygdale. Le SSR149415 a également tendance à prévenir chez la souris la diminution des phénomènes de neurogenèse au niveau hippocampique induits par un stress léger chronique. Enfin, l'oxytocine ou des produits dérivés pourraient également jouer un rôle dans le traitement de l'anxiété et de la dépression en atténuant l'activation de l'axe HPA sous l'effet du stress. Des données préliminaires suggèrent que des nouvelles thérapeutiques ciblant le système oxytocinergique central pourraient prévenir les effets pathologiques des pertes précoces et favoriser les phénomènes de résilience.

ANTAGONISTES DES NEUROKININES (SUBSTANCE P)

La substance P fait partie de la famille des neuropeptides tachykinine et exerce son effet via les récepteurs aux neurokinines (NK1, NK2 et NK3). La substance P est exprimée fortement dans des régions cérébrales impliquées dans le contrôle des émotions comme l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal (Revue dans Hafizi *et al.*, 2007). Elle est également augmentée dans les régions limbiques en relation avec des stimuli émotionnels désagréables. En outre, la substance P est localisée dans le cerveau à proximité des récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques. Des études précliniques ont montré que certains effets du stress pouvaient être bloqués par une administration systémique d'antagonistes des récepteurs NK1. Malheureusement, les études cliniques n'ont pas confirmé les données très prometteuses obtenues chez l'animal (Keller *et al.*, 2006).

AGENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME GLUTAMATERGIQUE

Les liens entre le système glutamatergique et la pathophysiologie de la dépression sont établis depuis longtemps (Kugaya *et al.*, 2005). À l'origine, cette relation a été suggérée par l'observation d'une élévation de l'humeur sous l'effet d'agents anti-infectieux comme la D-cyclosérine et l'amantadine, substances douées de propriétés antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Plus récemment, on a mis en évidence un effet antidépresseur très rapide après une seule injection de kétamine, anesthésique et antagoniste des récepteurs NMDA, dans une étude contrôlée versus placebo. Des études cliniques ouvertes ont également suggéré un effet antidépresseur pour le Riluzole, agent neuroprotecteur approuvé par la FDA dans la sclérose latérale amyotrophique, qui agit en modulant la transmission glutamatergique à travers le blocage de la libération de glutamate (Pittenger *et al.*, 2008).

Les études précliniques continuent à fournir des données extrêmement stimulantes quant au rôle joué par le système glutamatergique dans l'action antidépressive. La plupart des études menées chez l'animal montrent que la réduction de l'activité des récepteurs NMDA est associée à un effet antidépresseur. En particulier, les recherches les plus récentes se sont intéressées aux récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu). Ces

récepteurs régulent la transmission glutamatergique en perturbant la libération du neurotransmetteur ou en modulant la réponse post-synaptique au glutamate. La régulation du système glutamatergique via ces récepteurs mGlu est liée aux troubles de l'humeur et ces récepteurs seraient une cible thérapeutique particulièrement intéressante dans le domaine de la dépression (Witkin *et al.*, 2007). Notamment, on a montré que la modulation de ces récepteurs mGlu pouvait stimuler la neurogenèse et favoriser la libération de neurotransmetteurs impliqués dans la dépression comme la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine. Des produits qui antagonisent les récepteurs mGlu2, mGlu3 et mGlu5 ont fait preuve de leur efficacité dans les modèles animaux de dépression. On a également montré que l'effet antidépresseur rapide des antagonistes des récepteurs NMDA serait en relation avec une augmentation de l'activité des récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionate) du glutamate (Maeng *et al.*, 2008). Une activation de ces récepteurs augmente d'ailleurs l'expression du BDNF et stimule la neurogenèse hippocampique. Des potentiateurs des récepteurs AMPA sont actuellement en développement.

BDNF ET ANTIDÉPRESSEURS

Des études ont montré que plusieurs classes d'antidépresseurs pouvaient prévenir les effets d'un stress aigu ou chronique sur l'expression du BDNF au niveau de l'hippocampe. Ces observations ont amené l'hypothèse d'un rôle du BDNF dans l'action des antidépresseurs et généré des espoirs dans le développement de substances antidépressives agissant en stimulant spécifiquement le BDNF hippocampique. L'enthousiasme de départ a dû malheureusement être tempéré par la découverte d'une modulation bi-phasique du BDNF des cellules hippocampiques par les antidépresseurs. En effet, l'administration à court terme d'antidépresseurs entraîne une diminution de l'expression du BDNF alors qu'une prise à long terme est responsable de son augmentation (Donnici *et al.*, 2008). En outre, le BDNF peut exercer un effet antidépresseur en agissant au niveau de l'hippocampe, mais son action peut être différente voire opposée dans d'autres circuits neuronaux (Berton et Nestler, 2006). Enfin, le BDNF est une très petite protéine qui se lie au récepteur TrkB tyrosine kinase qui représente une cible particulièrement difficile à atteindre.

AGENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME MÉLATONINERGIQUE

Des anomalies des rythmes circadiens sont une observation classique dans la dépression. Le système mélatoninergique intervient dans la régulation de ces rythmes et pourrait être une cible pour le développement de nouveaux antidépresseurs. La mélatonine seule a une influence assez limitée sur les symptômes de la dépression. Par contre, l'agomélatine, un agoniste des récepteurs 1 et 2 à la mélatonine et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C}, a démontré son efficacité notamment dans deux études contrôlées vs placebo. L'agomélatine est associée à un profil d'effets secondaires particulièrement avantageux avec notamment moins d'effets secondaires sur le plan sexuel et une absence de prise de poids (Bourin et Prica, 2009).

AUTRES CIBLES POTENTIELLES

Les inhibiteurs des phosphodiésterases (PDEs) suscitent un intérêt particulier dans le traitement de la dépression. En particulier, les inhibiteurs de PDE4 favorisent l'expression du BDNF dans l'hippocampe. Cet effet paraît en relation avec l'activation de la voie cAMP qui conduit à l'activation du facteur de transcription CREB (cAMP-response-element-binding) et à une induction directe du gène du BDNF.

Une autre cible intéressante est l'hormone de mélanocortine (MCH), peptide orexigénique exprimé au niveau de certains neurones hypothalamiques. Le récepteur MCH1 se retrouve également en grandes quantités au niveau du nucleus accumbens et son inhibition par un antagoniste a fait apparaître un effet antidépresseur dans un modèle animal de dépression.

D'autres peptides impliqués dans le contrôle de l'appétit comme l'orexine, le neuropeptide Y (NPY), ou le «cocaine- and amphetamine-regulated transcript» (CART) agissent sur le circuit de la récompense et pourraient avoir un effet sur les symptômes liés à l'anhédonie.

TRAITEMENTS PHYSIQUES

STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE (SMT)

Un train de stimuli de SMT appliqués à la même intensité sur une zone cérébrale et à une fréquence donnée (allant de 1 stimulus par seconde jusqu'à 50 voire plus) est appelé la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMT_r). À côté des effets immédiats de la SMT_r (durant l'application du train de stimuli et juste après), elle est également à même de moduler l'excitabilité corticale, ceci perdurant après la stimulation. Cet effet peut aller de l'inhibition à la facilitation selon les paramètres de stimulation utilisés (principalement la fréquence et l'intensité de stimulation). Depuis le début des années nonante, la SMT_r est proposée comme une alternative peu invasive aux électroconvulsions (ECT) (Revue dans Fumal *et al.*, 2008). Le substrat théorique de l'utilisation de la SMT_r dans la dépression repose sur le fait que plusieurs études ont mis en évidence des perturbations dans le métabolisme du cortex préfrontal de patients souffrant de dépression majeure, et que cette région cérébrale est aisément accessible à la SMT_r qui pourrait ainsi influencer l'activité cérébrale au niveau de différentes structures impliquées dans le contrôle des émotions.

Plusieurs études contrôlées contre placebo ont démontré l'efficacité à court terme de la SMT_r chez les patients déprimés majeurs. Une revue récente de 7 méta-analyses publiées a montré que la SMT_r est significativement supérieure à la stimulation placebo. Cependant, le niveau de l'amélioration clinique apparaissait plutôt faible. La plupart des études incluses dans ces méta-analyses portaient sur une période de traitement de

2 semaines. Des données récentes tendent à suggérer l'intérêt d'évaluer la SMTr sur des périodes de stimulation plus longues (de 4 à 6 semaines). En outre, peu d'études sont disponibles sur le traitement d'entretien de la dépression majeure avec la SMTr. Dans les études chez les patients déprimés, la SMTr est généralement considérée comme un traitement dépourvu d'effets secondaires significatifs. Dans une étude récente incluant 325 patients, les effets secondaires étaient légers à modérés en intensité, les céphalées transitoires constituant la plainte principale. Aucun cas de crise d'épilepsie ou de troubles cognitifs n'ont été rapportés dans cette étude, mais plusieurs cas de crises d'épilepsie (au moins 8) ont été rapportés lors d'un traitement par SMTr chez des dépressifs.

STIMULATION DU NERF VAGUE

Cette technique de stimulation nécessite l'insertion d'un fil électrique autour du nerf vague gauche situé dans la région du cou. Ce fil est connecté à un stimulateur implanté sous la peau au niveau de la poitrine. Ce stimulateur délivre des stimulations électriques intermittentes au nerf vague avec une intensité, une

fréquence et une durée programmables. Cliniquement, la technique a démontré son efficacité principalement dans des études ouvertes avec des résultats mitigés. En outre, une étude réalisée en double-aveugle n'a pas permis de mettre en évidence un effet véritablement significatif (revue dans Daban *et al.*, 2008). Par ailleurs, la technique reste très coûteuse et donc difficilement applicable actuellement en pratique clinique.

STIMULATION CÉRÉBRALE PROFONDE

Cette intervention consiste à implanter par voie stéréotaxique des électrodes au niveau intracérébral bilatéralement et à les relier à un boîtier sous la peau du thorax. La technique est approuvée dans la maladie de Parkinson pour améliorer le tremblement et la rigidité. Aucun consensus n'existe concernant la zone à stimuler chez le sujet déprimé. Sur base des études d'imagerie menées dans la dépression, on a suggéré comme cible l'aire Brodmann 25. Des données intéressantes sont disponibles mais sur des échantillons assez limités de déprimés résistants. Cette méthode thérapeutique doit encore faire la preuve de son efficacité (revue dans Juckel *et al.*, 2009).

CONCLUSION

Aujourd'hui, dans le traitement de la dépression, nous disposons d'un arsenal thérapeutique étendu comprenant des antidépresseurs agissant sur les systèmes monoaminergiques et des stratégies thérapeutiques visant à augmenter l'efficacité de ces médicaments antidépresseurs. Pourtant, en tant que cliniciens, nous sommes loin d'être satisfaits par les traitements existants. En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. Au cours des prochaines années, de nouveaux produits antidépresseurs avec un mécanisme d'action différent des molécules existantes devraient être commercialisés. Sur base des données pré-cliniques et cliniques, il est trop tôt pour dire si ces molécules vont influencer significativement la prise en charge de la dépression dans la pratique clinique. Les molécules qui auront fait preuves d'une plus grande efficacité par comparaison avec les antidépresseurs actuellement disponibles ne seront pas forcément d'une utilisation aisée. Leur profil d'effets secondaires, leur prix et surtout les conditions de remboursement en limitera l'utilisation aux cas les plus sévères ou les plus résistants. Avec un budget de soins de santé de plus en plus difficile à gérer, l'accueil que les autorités publiques réserveront à ces progrès de la science risque d'être injustement glacial.

RÉSUMÉ

Malgré la disponibilité sur le marché de nombreux antidépresseurs, la prise en charge du sujet déprimé est loin d'être pleinement satisfaisante. En effet, sous antidépresseurs conventionnels, plus de 30 à 45 % des patients déprimés ne répondent pas au traitement ou ne présentent qu'une réponse partielle au traitement initial. Dans la perspective d'une prise en charge plus optimale de la dépression, la recherche s'atèle à développer des molécules plus originales, plus efficaces, plus rapides et plus sûres. Les nouvelles cibles de la pharmacothérapie antidépresseive sont situées au-delà du récepteur membranaire. L'avenir du traitement de la dépression passe par l'étude plus approfondie des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la pathophysiologie de la dépression et des

mécanismes biochimiques expliquant l'action antidépresseive. Des agents pharmacologiques agissant sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, sur les récepteurs aux neurokinines, sur le système glutamatergique, sur les mécanismes neurotrophiques ou sur différents systèmes peptidergiques sont potentiellement d'application dans le traitement de la dépression. Des techniques somatiques ont également fait leur apparition et semblent prometteuses pour les cas particulièrement résistants.

Mots-clés : Dépression majeure – Rémission – Axe HPA – Neurokinines – système glutamatergique – BDNF – Agomélatine – Stimulation magnétique transcrânienne – Stimulation du nerf vague – Stimulation cérébrale profonde.

RÉFÉRENCES

- Arborelius L, Skelton KH, Thirvikraman KV, Plotsky PM, Schulz DW, Owens MJ.** Chronic administration of the selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist CP-154,526: behavioral, endocrine and neurochemical effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294 : 588-597.
- Armbruster D, Moser DA, Strobel A, Hensch T, Kirschbaum C, Lesch KP, Brocke B.** Serotonin transporter gene variation and stressful life events impact processing of fear and anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12 : 393-401.
- Berton O, Nestler EJ.** New approaches to antidepressant drug discovery : beyond monoamines. *Nat Rev Neuroscience* 2006; 7 : 137-151.
- Bourin M, Prica C.** Melatonin receptor agonist agomelatine : a new drug for treating unipolar depression. *Curr Pharm Des* 2009; 15 : 1675-1682.
- Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E.** Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008; 110 : 1-15.
- Dinan TG, Scott LV.** Anatomy of melancholia : focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat* 2005; 207 : 259-264.
- Donnici L, Tiraboschi E, Tardito D, Musazzi L, Racagni G, Popoli M.** Time-dependent biphasic modulation of human BDNF by antidepressants in neuroblastoma cells. *BMC Neurosci* 2008; 5 : 9-61.
- Fumal A, Schoenen J, de Noordhout AM, Pitchot W.** Therapeutic potential of repetitive transcranial magnetic stimulation in brain disorders. *Rev Méd Liège* 2008; 63 : 330-337.
- Gallagher P, Watson S, Elizabeth Dye C, Young AH, Nicol Ferrier I.** Persistent effects of mifepristone (RU-486) on cortisol levels in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2008; 42 : 1037-1041.
- Goshen I, Yirmiya R.** Interleukin-1 (IL-1) : a central regulator of stress responses. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30 : 30-45.
- Hafizi S, Chandra P, Cowen J.** Neurokinin-1 receptor antagonists as novel antidepressants : trials and tribulations. *Br J Psychiatry* 2007; 191 : 282-284.
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB.** The link between childhood trauma and depression : insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33 : 693-710.
- Hoyberg OJ, Wik G, Mehtonen OP, Peeters BWMM, Seneff C.** ORG 34517, a selective glucocorticoid receptor antagonist with potent antidepressant activity: first clinical results. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 : 148.
- Juckel G, Uhl I, Padberg F, Brüne M, Winter C.** Psychosurgery and deep brain stimulation as ultima ratio treatment for refractory depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259 : 1-7.
- Keller M, Montgomery S, Ball W, Morrison M, Snavely D, Liu G, Hargreaves R, Hietala J, Lines C, Beebe K, Reines S.** Lack of efficacy of the substance P (neurokinin 1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 2006; 59 : 216-223.
- Kugaya A, Sanacora G.** Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr* 2005; 10 : 808-819.
- Legros JJ.** Inhibitory effects of oxytocin on corticotrope function in humans : are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26 : 649-655.
- Lelas S, Wong H, Li YW, Heman KL, Ward KA, Zeller KL, Sieracki KK, Polino JL, Godonis HE, Ren SX, Yan XX, Arneric SP, Robertson DW, Hartig PR, Grossman S, Trainor GL, Taub RA, Zaczek R, Gilligan PJ, McElroy JF.** Anxiolytic-like effects of the corticotropin-releasing factor 1 (CRF1) antagonist DMP904 [4-(3-pentylamino)-2,7-dimethyl-8-(2-methyl-4-methoxyphenyl)-pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine] administered acutely or chronically at doses occupying central CRF1 receptors in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 : 293-302.
- Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE.** The effects of stress and stress hormones on human cognition : Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007; 65 : 209-237.
- Maeng S, Zarate CA Jr, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, Manji HK.** Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 2008; 63 : 349-352.
- Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M.** The inflammatory and neurodegenerative hypothesis of depression : leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24 : 27-53.
- Mansbach RS, Brooks EN, Chen YL.** Antidepressant-like effects of CP-154,526, a selective CRF1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1997; 323 : 21-26.
- Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H.** Neurostimulation therapies in depression : a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116 : 174-181.
- Norman TR.** Prospects for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40 : 394-401.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR.** 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions : a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8 : 828-834.
- Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G.** Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs* 2008; 22 : 761-786.
- Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB.** Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol*, sous presse.
- Scantamburlo G, Pitchot W, Pinto E, Anseau M, Legros JJ.** Therapeutic utilisations of vasopressin and oxytocin in mood disorders. *Recent Patents on Endocrine Metabolic and Immune Drug Discovery* 2007; 1 : 157-161.
- Santamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, Pitchot W, Maréchal P, Pequeux C, Anseau M, Legros JJ.** Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 : 407-410.
- Scantamburlo G, Pitchot W, Anseau M, Legros JJ.** Neurohypophyseal neuropeptides and unipolar depression : which future? *Rev Méd Liège* 2008; 63 : 385-390.
- Shalev I, Lerer E, Israel S, Uzevovsky F, Gritsenko I, Mankuta D, Ebstein RP, Kaitz M.** Val66Met polymorphism is associated with HPA axis reactivity to psychological stress characterized by genotype and gender interactions. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 : 382-388.
- Surguladze SA, Elkin A, Ecker C, Kalidindi S, Corsico A, Giampietro V, Lawrence N, Deeley Q, Murphy DG, Kucharska-Pietura K, Russell TA, McGuffin P, Murray R, Phillips ML.** Genetic variation in the serotonin transporter modulates neural system-wide response to fearful faces. *Genes Brain Behav* 2008; 7 : 543-545.
- Witkin JM, Marek GJ, Johnson BG, Schoepp DD.** Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6 : 87-100.